

優先権主張 (国名・出願日・出願番号)

- (1) イギリス国特許出願 1973年4月5日第/6278号  
(2)  
(3)

優先権証明出願

特 許 願 (2) 後記号なし

昭和49年4月5日

特許庁長官殿

1. 発明の名称 ナフチリジンの新誘体の製法
2. 発明者  
住所(居所) イギリス国ウェルズ カーティフ、リュビナ  
氏名 フランクリン・クロス 3番  
クワイン、ペナント、エリス (ほか 3 名)
3. 特許出願人  
住所(居所) イギリス国ロンドン市、1-2、ベナールグリーン、  
氏名(名称) スリー・コルツレーン(管地なし)  
代表者 アレン・アンド・ハンバリーズ・リミテッド  
国 籍 エイチ・タフリュー・マーラン  
イギリス国 (ほか 0 名)
4. 代理人  
居 所 東京都中央区日本橋兜町2丁目38番地  
氏名 共同ビル 電話(666) 6363  
太平洋ビル  
(5792) 秋 沢 政 光 (ほか 1 名)

5. 添附書類の目録

- |            |          |             |     |
|------------|----------|-------------|-----|
| (1) 明 細 書  | 1 通      | (5) 出願審査請求書 | 1 通 |
| (2) 図 面    | 1 通      | (6) 願書副本    | 1 通 |
| (3) 委任状    | 1 通      | (7)         |     |
| (4) 優先権証明書 | 1 通 (空白) | (8)         |     |

49-039369

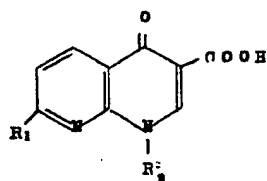
明 細 書

1. 発明の名称

ナフチリジンの新誘体の製法

2. 特許請求の範囲

(a) 一般式 (I)



を有するカルボン酸〔式中  $R_1$  は水素原子、ハロゲン原子、アルケニル基、アルキル基または基  $OR_3$  または  $NR_3$ 、 $R_4$  (式中  $R_3$  および  $R_4$  は同種または異種であり、それぞれ水素原子またはアルケニル基、非置換アルキル基、またはノ基以上の水酸基、アルコキシ基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ジアリアルキルアミノ基またはアルキルアルアルキルアミノ基で

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-35191

④ 公開日 昭50 (1975) 4. 3

② 特願昭 49-39369

② 出願日 昭49 (1974) 4. 5

審査請求 未請求 (全16頁)

庁内整理番号

6617 44

7043 44

⑤ 日本分類

16 E612

(4字訂正)

30 B0

⑤ Int. Cl<sup>2</sup>

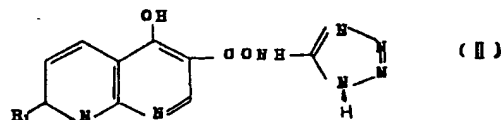
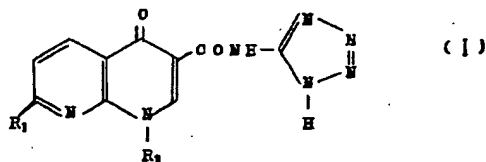
C07D471/04

A61K 31/435

C07D471/04

C07D213/00

置換されたアルキル基または  $R_3$  および  $R_4$  がその介在する窒素原子とともに随意に他のヘテロ原子を含み得五員または六員複素環式基を形成する) であり、 $R_2$  は前記の  $R_1$  と同じ意味を有する] または該カルボン酸の活性化誘導を  $\gamma$ -アミノテトラゾールと縮合させ、必要に応じて  $R_1$  または  $R_2$  またはその両方を前記の意味の範囲内で他の基に変えることによつて、一般式 (I) および (II)



を有する化合物（式中  $R_1$  および  $R_2$  は前述の意味を有する）とするか、

(b)  $R_2$  がアシルオキシアルキル基である式(1)の化合物を加水分解して  $R_2$  がヒドロキシアルキル基である式(1)の化合物とするか、

(c)  $R_1$  が塩素である式(1)または(II)の化合物を式  $MO R_1$  のアルカリ金属アルコオキシド（式中  $M$  はアルカリ金属原子を表わし、 $R_1$  は前述の意味を有する）と処理して  $R_1$  が  $OR_1$ （式中  $R_1$  は前述の意味を有する）である式(1)または(II)の対応する化合物とするか、

(d)  $R_1$  が塩素である式(1)または(II)の化合物を式  $R_3 R_4 NH$  を有するアミン（式中  $R_3$  および  $R_4$  は前述の意味を有する）と反応させて  $R_1$  が  $-NR_3 R_4$  基（式中  $R_3$  および  $R_4$  は前述の意味を有する）である式(1)または(II)の対応する化合物とするか、あるいは、

(e)  $R_2$  がジベンジルアミノアルキル基またはベンジルアルキルアミノアルキル基である式(1)の化合物を水素添加分解して、 $R_2$  がそれぞれアミ

3

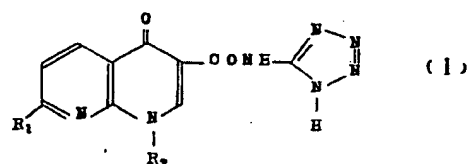
を有する化合物（式中  $R_1$  は水素原子、ハロゲン原子、アルケニルまたはアルキル基、式  $OR_1$  または  $NR_3 R_4$  を有する基（式中  $R_3$  および  $R_4$  は同種でも異種でもよく、水素原子、アルケニル基、非置換アルキル基または1基以上の水酸基、アルコオキシ、アシルオキシ、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルアルキルアミノまたはアルキルアルキルによつて置換されたアルキル基であり、あるいは  $R_3$  と  $R_4$  とは介在する窒素原子とともに他にヘテロ原子を含み得る五員または六員の複素環式基を形成する）であり、 $R_2$  は  $R_1$  と同じ意味を有する）および式(II)で  $R_2$  が水素であるとき、式(II)

ノアルキル基またはアルキルアミノアルキル基である式(1)の対応する化合物とすることからなり、場合によつては前記の工程(b)をいし(e)の1工程以上を実施するか、あるいは工程(a)を実施してから前記の工程(b)をいし(e)の1工程以上を実施し、また場合によつては製品を医薬に使用できる塩として単離するか、あるいはこの種の塩を別の塩に変換することからなる、式(1)または(II)の化合物または医薬に使用し得る塩の製法。

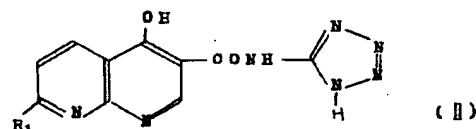
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理学活性の見込が有望なことがわかつたナフチリジンの新誘導体の製造法に関する。

本発明によれば、一般式



4



を有する式(1)の化合物の互変異性体（式中  $R_1$  は前述の意味を有する）およびこれらの医薬に使用できる塩が得られる。

前述の如く単一の基またはその中の置換基を定義するとき使用したアルキルという用語は1~6炭素原子、好ましくは1~4炭素原子を含有する直鎖状または分鎖状のアルキル基のことで、アルケニルという用語は2~6炭素原子、好ましくは3~5炭素原子を含有する直鎖状または分鎖状のアルケニル基のことである。

アリールという用語は好ましくはフェニル基のことで、アシルオキシ基は好ましくは1~6炭素原子を含むアルカノイルオキシ基たとえばホルミ

6

ルオキシ、アセトオキシまたはプロピオンオキシ基である。五員または六員複素環式基は好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジニルまたはN置換ピペラジニル基である。

好ましい化合物は $R_1$ および $R_2$ が下記の意味を持つものである。

$R_1$  = 水素、水酸基、ハロゲン特に塩素、アルキル特にメチル、アルコオキシ特にエトキシまたはイソプロポキシ、アルケニルオキシ特にアリルオキシ、アルコオキシアルコオキシ特にジメトキシエトキシ、ヒドロオキシアルコオキシ特にジヒドロオキシエトキシ、ジアルキルアミノアルコオキシ特にジメチルアミノエトキシ、アルキルアミノ特にブチルアミノ、ジアルキルアミノ特にジメチルアミノ、アラアルキルアミノ特にベンジルアミノ、アルコオキシアルキルアミノ特にジメトキシエチルアミノ、ヒドロオキシアルキルアミノ特にジヒドロオキシエチルアミノ、アミノアルキルアミノ特にジメトキシエチルアミノ

7

化合物の塩を包括する。塩は無機および有機塩基特にアルカリ金属たとえばナトリウムの塩基またはジメチルアミノエタノールとから生成される。塩基性中心が存在するときには有機酸または無機酸とから酸付加塩も生成される。

$R_2$ が水素であるとき、式(Ⅰ)の化合物は式(Ⅱ)の構造と互変異性平衡をなして存在するので、後者もまた本発明の範囲に属するものと理解すべきである。

本発明の化合物は抗原がリアジン性抗体と結びつくことを主因とする病状たとえば外因性ゼンソク、枯草病、ジンマシン、湿疹、アレルギー性皮膚炎の治療剤として有効である。たとえば実施例1に示す1-エチル-4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N-(1-ヒドトロゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドはゼンソクの予防処置に有効であることが知られているジナトリウムクロムグリケートと比較すると、DNP-卵白アルブミンを使用してネズミに誘発した受動性腹腔アナフィラキシスにおける

9

特開 昭50-35191(3)

アミノエチルアミノ、ジアルキルアミノアルキルアミノ特にジメチルアミノエチルアミノ、ピペリジノ、モルホリノまたはN-メチルピペラジニル基、

$R_2$  = 水素、アルキル特にエチルまたはイソプロピル、アルケニル特にアリル、アルコオキシアルキル特にジメトキシエチル、アシルオキシアルキル特にホルミルオキシエチル、ヒドロキシアルキル特にジヒドロオキシエチル、アミノアルキル特にジメトキシエチル、アルキルアミノアルキル特にジメチルアミノエチル、ジアルキルアミノアルキル特にジメチルアミノエチル、アルキルアルアルキルアミノアルキル特にジメチルベンジルアミノエチル、ジアルアルキルアミノ特にジベンジルアミノエチル基

本発明の特に好ましい化合物は実施例に記載した化合物である。

本発明の化合物は構造(Ⅰ)および(Ⅱ)の化

8

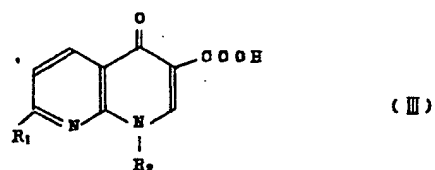
ヒスタミンの放出を抑制する試験〔J. Exp. Med. (1969), 127, 727〕でジナトリウムクロムグリケートより約7.5倍も強力であることが示される。

本発明によれば、医薬に調合できる担体、佐薬その他の調製剤とともに一般式(Ⅰ)の化合物またはその塩を含有する医薬組成物が得られる。組成物はまた補助医薬たとえば気管支拡張剤を入れることもできる。経口投与に適した形には錠剤、カプセル剤、シロップまたは乳液がある。吸入投与のときの組成物は粉末または嗅剤の形にすることもできるが、エロゾルスプレーとすることもできる。エロゾルスプレーの場合には定量を供給する計量バルブを有する加圧容器にすると便利であり、あるいは噴霧器を通して供給される水溶液とすることもできる。

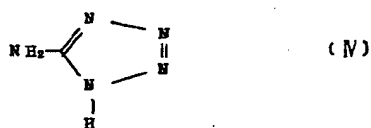
薬効成分を投与する投与量は患者の年齢、体重および病状によつて大巾に変化するが、適量は経口投与の場合には一般に2~1500mgであり、吸入の場合には0.1~20mgである。必要に応じて

反復投与することができる。

本発明によれば、式(Ⅱ)



を有する1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述の意味を有し、あるいはこれらの基に変換し得る基である)またはその活性化誘導体を、式(Ⅳ)



の縮合はジオキサンまたはテトラヒドロフランのような中性溶媒中で実施するのが好ましく、また有機第三塩基たとえばピリジンまたはトリエチルアミンのような酸アクセプターの存在下または水性媒中で無機塩基たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩の存在下で実施するのが好ましい。

活性化誘導体として混合無水物を使用する場合には好ましくは10℃以下の反応温度でジメチルホルムアミドのような極性中性溶媒中で反応を実施することができる。

本発明の化合物は本発明の別の化合物に変換することもできる。たとえば、式(Ⅰ)でR<sub>2</sub>がアシルオキシアルキル基たとえばホルミルオキシアルキル基である化合物は加水分解、好ましくはアルカリ水溶液、特に水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液で加水分解して式(Ⅰ)でR<sub>2</sub>がヒドロキシアルキル基である化合物に変換するこ

とよりなる式(Ⅰ)の化合物の製法が得られる。

式(Ⅲ)の1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と式(Ⅳ)のγ-アミノテトラゾールとの縮合反応はアミド結合を形成するとき一般に使用される種々の縮合剤を使用して実施される。この中でもN,N'-カルボニルジイミダゾールは特に有用で、この縮合剤を使用する縮合反応は好ましくはテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドまたは両者の混液のような中性溶媒中で実施される。反応は常温以上たとえば20〜120℃で実施できる。

式(Ⅴ)の1,8-ナフチリジンカルボン酸の好適な活性化誘導体には酸ハロゲン化物、好ましくは酸塩化物、および混合無水物、好ましくは式(Ⅵ)の酸および炭酸のアルキル誘導体たとえばエチル炭酸C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O-COOHから誘導される混合無水物がある。

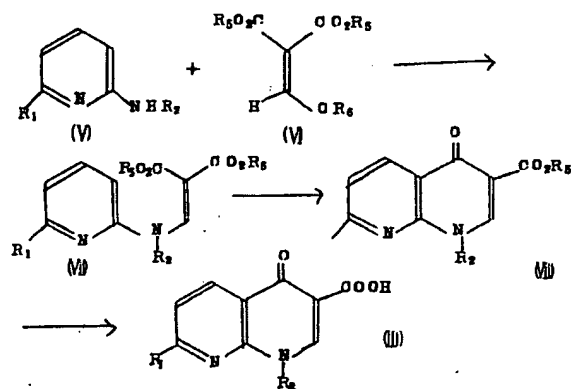
式(Ⅶ)の1,8-ナフチリジンカルボン酸から誘導された酸塩化物とγ-アミノテトラゾールと

とができる。式(Ⅰ)でR<sub>1</sub>が塩素である化合物は式MOR<sub>1</sub>を有するアルカリ金属アルコオキシド(式中R<sub>1</sub>は前述の意味を有し、Mはアルカリ金属である)たとえばナトリウムアルコオキシドR<sub>1</sub>ONaと処理することによつて、式(Ⅰ)でR<sub>1</sub>がOR<sub>1</sub>である化合物に変換することができ、この反応は好ましくは溶媒として過剰のアルコールR<sub>1</sub>OHの存在下で実施する。また式(Ⅰ)でR<sub>1</sub>がハロゲン原子好ましくは塩素である化合物は式R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NHを有するアミン(式中R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>は前述の意味を有する)との処理によつて、式(Ⅰ)でR<sub>1</sub>がNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>である化合物に変換することができる。場合によつてはこの反応は溶媒たとえば水またはエタノールのようなアルコールの存在下で実施することができる。R<sub>1</sub>がハロゲンである化合物の置換反応は高い温度で実施することが好ましい。

式(Ⅰ)でR<sub>2</sub>がベンジルアミノアルキルまたはベンジルアルキルアミノアルキル基である化合物はたとえば水素とパラジウムのような貴金属触媒を使用するような水素添加分解によつてR<sub>2</sub>がア

ミノアルキルまたはアルキルアミノアルキルである化合物に変換することができる。

式(Ⅳ)を有する出発原料Ⅰ、 $\delta$ -ナフチリジン-3-カルボン酸は既知の化合物であるかあるいは文献記載の標準法〔ジョン・ウイレー・アンド・ソンス・インコーペレーテッド発行、R. N. Elderfield 著 Heterocyclic Compounds, 第7巻(1952) 203 および英国特許第1,000,892号明細書〕によつて製造できる。R<sub>1</sub>が水素以外の基である式(Ⅳ)の化合物の製法の一例を下記に説明する。



Ⅰのような溶媒中で、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩の存在下で実施すると有利であり、好ましくは高い温度たとえば50〜100℃で実施する。アルキル化生成物をアルカリ加水分解すると式(Ⅲ)の所要の酸を得る。

R<sub>1</sub>がハロゲンである式(Ⅲ)の $\delta$ -ナフチリジン-3-カルボン酸はR<sub>1</sub>が水酸基である式(Ⅲ)の酸をハロゲン化ホスホリルとたとえば塩化ホスホリルを好ましくは高い温度たとえば100℃で反応させることによつて有利に製造される。

R<sub>1</sub>が水素である式(Ⅲ)の $\delta$ -ナフチリジン-3-カルボン酸はR<sub>1</sub>が塩素である対応する式(Ⅳ)の酸を水素およびベラジウムのような貴金属触媒を使用して水素添加分解することによつて製造することができる。

式(Ⅲ)の酸から誘導された酸ハロゲン化物は従来からの方法たとえば塩化チオニルまたはPOCl<sub>3</sub>のような五ハロゲン化リンとの反応によつて製造することができる。

式(Ⅲ)から誘導される混合無水物も従来から

式(Ⅴ)のアミノピリジンと式(Ⅵ)のアルコキシメチレンマロン酸アルキル(式中R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はアルキル基である)とを反応させると式(Ⅳ)のアミノエステルを生成し、このアミノエステルをたとえばジフェニルエーテルのような不活性溶媒中で加熱することによつて式(Ⅳ)の $\delta$ -ナフチリジンカルボン酸エステルに環化することができる。式(Ⅳ)のエステルをアルカリ加水分解すると式(Ⅳ)の所要 $\delta$ -ナフチリジン-3-カルボン酸となる。

式(Ⅲ)の酸または式(Ⅵ)のエステルを合成するとき、任意の段階でR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>を導入することができる。たとえばR<sub>2</sub>が水素以外の基であるとき、反応の始めから存在することもできる。あるいは式(Ⅵ)でR<sub>2</sub>が水素であるエステルを通常のアルキル化剤たとえばヘロゲン化アルキルまたは硫酸ジアルキルを使用してアルキル化反応によつても得ることができる。このアルキル化反応は2-ブタノンまたはジメチルホルムアミ

使用されている方法によつて製造することができる。たとえば式(Ⅲ)の酸とトリエチルアミンのような有機第三塩基との混合物にジメチルホルムアミドのような極性中性溶媒中で適当な酸ハロゲン化物たとえばクロロギ酸エチルを加える。好ましくはこの反応はたとえば-10〜+10℃の冷所で実施される。

下記の実施例は本発明を例示する。

実施例Ⅰ 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N-(1H-テトラゾール-5-ニル)- $\delta$ -ナフチリジン-3-カルボキシアミド

ジメチルホルムアミド30g中で1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ- $\delta$ -ナフチリジン-3-カルボン酸4.1gとN, N'-カルボニルジイミダゾール2.85gとをかきまぜながら3時間100℃に加熱する。冷却後5-アミノ-1H-テトラゾール3.6gを加え、混合物を室温で16時間かきまぜる。生成する固体を採取し、ジメチルアミノエタノール水溶液にとか

した溶液を希塩酸でpH2の酸性にし、分離する固体をろ別乾燥すると、融点289℃以上(分解)の目的製品を収率60%で得る。

**実施例2** 1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸4gとN,N'-カルボニルジイミダゾール3.5gとをジメチルホルムアミド40mlを80℃で6時間加熱する。

5-アミノ-1H-テトラゾール2.5gを加え、混合物をかきまぜながら、80℃で1.5時間加熱する。固体を採取してこれを水酸化ナトリウム水溶液にとかし、溶液を氷酢酸で酸性にし、生成する固体を採取し乾燥すると、融点344~345.5℃の目的製品が収率47%で得られる。

**実施例3** 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

19

臭化ジベンジルアミノエチルをアルキル化剤とした1-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(融点170~174℃、収率72%)

臭化3-フェニルエチルをアルキル化剤とした1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-(3-フェニルエチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(油状液で結晶しなかつた)

臭化イソプロピルをアルキル化剤とした1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(カッ色の固体、さらに精製しなかつた)

(b) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸塩酸塩

1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル11gお

(a) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル8.8g、塩化2-ジメチルアミノエチル11gおよび無水炭酸カリウム5.25gをブタノン中でかきまぜながら22時間還流加熱する。固体をろ別し、ろ液から溶媒を除去し、残留物を融点60~80℃の軽質石油100mlから結晶させると、融点74~78℃の目的生成物が収率96%で得られる。

同様にして1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸から下記の化合物が製造された。

臭化2-ベンジルメチルアミノエチルをアルキル化剤とした1-[2-(ベンジルメチルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル(赤色油状液で結晶しなかつた)

20

よび水素化ナトリウム2.9gを水110mlおよびエタノール110mlを2時間還流加熱する。次に溶液を60mlに濃縮し、希塩酸でpH6の酸性にし、生成する固体を採取し、乾燥すると、融点234~236℃の目的生成物を収率47%で得る。

同様にして実施例3(a)に記載された対応エチルエステルから下記の化合物が製造された。

1-[3-(ベンジルメチルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(融点157~157.5℃収率、80%)

1-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(融点177~178.5℃、収率、72%)

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1-(3-フェニルエチル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(融点234~235℃、収率、44%)

1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル

21

22

ー4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸〔融点240~241℃(分解)、収率、91.3%〕

(c) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

ジメチルホルムアミド40ml中の1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の塩酸塩4.6gとN,N'-カルボニルジイミダゾール2.75gをかきまぜながら90℃で2時間加熱する。5-アミノ-1H-テトラゾール1.45gを加え混合物を40℃に加熱し、36時間かきまぜる。生成固体を採取すると、融点305~307℃(分解)の目的製品を収率39%で得る。

同様にして実施例3(b)記載の酸から下記の相当する化合物が得られた。

1-(2-(ベンジルメチルアミノ)エチル)

23

H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(a) 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

0~5℃に冷却した無水酢酸2.2mlにギ酸1.1mlを加え、混合物を50℃で15分間加熱してから0℃に冷却し、同じく0℃に冷却したピリジン1.2ml中の1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.5gに加える。混合物を室温にあたため、1時間後に析出固体を採取し、ピリジンで洗い、乾燥すると、融点213~214℃の目的生成物を85%の収率で得る。

(b) 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-

25

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点275~280℃(分解)、収率62%〕

1-(2-(ジベンジルアミノ)エチル)-1,4-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド(融点269~269.5℃、収率41%)

1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-(2-フエネチル)-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点325℃(分解)、収率74%〕

1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点300℃以上(分解)、収率36%〕

#### 実施例4

(1) 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1

24

ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.3gとN,N'-カルボニルジイミダゾール0.8gとをジメチルホルムアミド中で80℃で5時間加熱し、5-アミノ-1H-テトラゾール0.45gを加え、混合物を80℃で1時間かきまぜ、生成する固体を採取し乾燥すると、融点268.5~269℃(分解)が40%の収率で得られる。

(2) 同様にして1-アリル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸から、収率75%で、融点326~327℃の1-アリル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドが得られる。

実施例5 1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

水酸化ナトリウムの2%水溶液3.5ml中の実施

26

例 4 (1) 記載の / , 4-ジヒドロ-1-(2-ホルミルオキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-N-(1-H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド 0.5 g をスチームバス上で 10 分間加熱し、溶液を希塩酸で pH の酸性にして析出する固体を採取し、乾燥すると、融点 315 ~ 316 °C (分解) の目的製品が収率 32 % で得られる。

実施例 6 7-エトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-N-(1-H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

7-エトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.9 g と N, N'-カルボニルジイミダゾール 2 g とをジメチルホルムアミド 50 ml 中でかきまぜながら 100 °C で 4 時間加熱する。これに 5-アミノ-1-H-テトラゾール 2.1 g を加え、混合物をかきまぜながら 100 °C で 30 分間加熱する。冷却によつて生成する固体を採取し、これを 60 °C の温

度の希水酸化ナトリウム溶液にとかし、溶液を希塩酸

27

7-エトキシ-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 2.0 g と N, N'-カルボニルジイミダゾール 1.85 g とをジメチルホルムアミド 40 ml 中でかきまぜながら 100 °C で 7 時間加熱する。次に 5-アミノ-1-H-テトラゾール 1.3 g を加え、混合物を 100 °C で 1 時間加熱する。冷却してから生成する固体を採取し、これをジメチルアミノエタノールの 5 % 温水溶液 20 ml にとかしてから温溶液を塩酸で酸性にし、生成固体をろ別、水洗乾燥すると、融点 307 °C 以上 (分解) の目的製品を収率 61 % で得る。

同様にして下記の化合物が製造された。

(2) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-<sup>オキソ</sup>-1, 8-ナフチリジン-5-カルボ<sup>43</sup>ン酸から 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-オキソ-N-(1-H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド [融点 312 °C (分解)、収率 19 %]

(3) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキシ

28

特開 1950-35191 (B) で中和して pH 7 とする。生成する固体を採取し、水洗し、乾燥すると、融点 319 °C 以上 (分解) の目的製品を収率 75 % で得る。

実施例 7 イミダゾールと結合した / , 4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-N-(1-H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1, 4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 2 g と N, N'-カルボニルジイミダゾール 2.3 g とを無水ジメチルホルムアミド 20 ml 中で 100 °C で 1 時間加熱し、次に 5-アミノ-1-H-テトラゾールを加え、混合物を 90 °C でさらに 1 時間加熱する。冷却してから生成固体を採取し乾燥すると、融点 300 °C 以上の標記生成物を得る。

実施例 8

(1) 7-エトキシ-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-N-(1-H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

28

-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸から 1-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-N-(1-H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド (融点 315 ~ 317 °C、収率 82 %)

実施例 9 7-エトキシ-1, 4-ジヒドロ-~~28~~ 1-(2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-N-(1-H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(a) 7-エトキシ-1, 4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸

7-エトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸のエチルエステル 3.6 g と、2-ブロモエタノール 4.95 ml と炭酸カリウム 7.5 g とをジメチルホルムアミド 50 ml 中でかきまぜながら、スチームバス上で 16 時間加熱する。生成固体をろ別し、ろ液を蒸発して得た残留物をジメチルホルムアミドから結晶させる。このエステル 2.0 g と 2 N の水酸化ナ



トリウム水溶液40mlとをスチームバス上で3時間加熱し、次に冷却し塩酸でpH2の酸性にし、生成固体を採取し、エタノールから結晶させると、収率24%で融点219.5~220℃の目的生成物を得る。

(b) 7-エトキシ-1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

ギ酸1mlを0℃に冷却した無水酢酸2mlに加え、混合物を50℃で15分間加熱してから0℃に冷却し、これを乾燥ピリジン10ml中の7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-1-ヒドロオキシエチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸0.78gの懸濁液に加える。混合物を0℃で45分間かきまぜてから、室温で1時間かきまぜる。生成固体を採取し、水洗し、乾燥すると、収率71%で融点208.5~210℃(分解)の目的生成物を得る。

(a) 7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

31

ら100℃で25時間加熱する。混合物を冷却してから氷水800mlに注下し、生成する固体をろ別し、ジメチルホルムアミドから結晶させると、収率87%で融点271~273℃の目的生成物を得る。

(b) 7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1gとN,N'-カルボニルジイミダゾール1.1gをジメチルホルムアミド中で100℃で1時間加熱し、これに5-アミノ-1H-テトラゾール0.95gを加え、混合物を100℃で1時間加熱する。冷却してから生成固体をろ別し、2Nの塩酸10mlとかきまぜ、生成固体を採取乾燥すると、融点350℃以上の目的製品を得る。

実施例11 7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボ

-1-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

7-エトキシ-1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸0.5gとN,N'-カルボニルジイミダゾール0.4gをジメチルホルムアミド10ml中でかきまぜながら80℃で6時間加熱する。生成固体を採取して2Nの水酸化ナトリウム水溶液2Nにとかして得た溶液を希塩酸でpH1の酸性にする。生成固体をろ別水洗乾燥すると、融点297℃以上(分解)の目的製品を45%の収率で得る。

実施例10 7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(a) 7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

1,4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸  
1.0gと塩化ホスホリル20mlとをかきまぜながら

32

キシアミド

方法 A

7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸1.0gとN,N'-カルボニルジイミダゾール8gとをジメチルホルムアミド100ml中でかきまぜながら100℃で2時間加熱する。5-アミノ-1H-テトラゾール1.0gとテトラヒドロフラン100mlとを加え、混合物を30分間還流加熱する。生成固体を採取し、0.1Nの希塩酸とかきまぜ、生成する固体をろ別乾燥すると融点400℃の目的製品を得る。

方法 B

(a) 7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニルクロリド

7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸2.95gと塩化チオニル18mlとを乾燥トルエン900ml中でかきまぜながら1時間還流加熱

する。溶液を冷却し、分離する固体を採取すると、融点 $186.5 \sim 188.5^{\circ}\text{C}$ の目的塩化物を収率98%で得る。

(b) 7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド乾燥ジオキサン $350\text{ml}$ 中の7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニルクロリド $22.3\text{g}$ を乾燥ジオキサン $350\text{ml}$ 中の5-アミノ-1H-ベンゾチアゾール $7.9\text{g}$ とトリエチルアミン $151\text{ml}$ 中に徐々に加え、混合物を室温で3日保つ。生成する固体を採取してジメチルアミノエタノール水溶液にとかし、溶液をろ過したろ液に酢酸を加え、分離する固体を採取すると、融点 $400^{\circ}\text{C}$ 以上の目的製品を得る。

#### 実施例12

(1) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナ

34-2

フチリジン-3-カルボキシアミド〔融点 $315.5 \sim 317^{\circ}\text{C}$  (分解)、収率66%〕

(3) 2-メチルピペラジンを使用した1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-[(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド塩酸塩〔融点 $313^{\circ}\text{C}$  (分解) 収率29%〕

(4) 2-メトキシエチルアミンを使用した1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-[(2-メトキシエチルアミノ)-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点 $295 \sim 298^{\circ}\text{C}$  (分解) 収率66%〕

(5) モリホリンを使用した1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-モルホリノ-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点 $314 \sim 317^{\circ}\text{C}$  (分解)、収率70%〕

#### 実施例13

(1) 7-[(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-

36

フチリジン-3-カルボキシアミド

実施例11の記載の7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド $0.5\text{g}$ と2-アミノエタノール $10\text{ml}$ とをエタノール $10\text{ml}$ 中で1.5時間加熱する。溶液を冷却してから2日塩酸でpH1の酸性にする。生成する固体を採取してジメチルスルホキシドにとかし、溶液を水で希釈し生成固体を採取乾燥すると、収率37%で融点 $300 \sim 304^{\circ}\text{C}$ の製品を得る。

下記の化合物はそれぞれ下記のアミンを使用し、7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドから製造される。

(2) ベンジルアミンを使用した7-ベンジルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点

35

1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

実施例11の記載の7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド $1\text{g}$ と2-ジメチルアミノエチルアミン $5\text{ml}$ と水 $2\text{ml}$ をスチームバス上で3.5時間加熱し、混合物を減圧濃縮すると油状液を得る。この油状液をエーテルとすりつぶしていると生成する固体を採取すれば収率27%で、融点 $294 \sim 296^{\circ}\text{C}$ の目的製品を得る。

37

同様にして下記の化合物は下記のアミンと7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドとから製造された。

(2) ジメチルアミンから7-ジメチルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点330℃(分解)、収率51%〕

(3) ニブチルアミンから7-ブチルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点322~323℃(分解)、収率100%〕

(4) 1,2-ジアミノエタンから7-(2-アミノエチルアミノ)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点289~293℃(分解)、収率97%〕

38

~303℃の目的製品を得る。

下記の化合物は同様にして7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドと下記のアルコールのナトリウム誘導体から製造された。

(2) アリルアルコールから7-アリルオキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点274~275℃(分解)、収率82%〕

(3) 2-ジメチルアミノエタノールから1,4-ジヒドロ-7-(2-ジメチルアミノエチル)-1-エチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点265.5~267℃(分解)、収率33%〕

(4) イソプロパノールから1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-イソプロピル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナ

(5) ビペリジンから1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペリジノ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点328℃(分解)、収率56%〕

#### 実施例 14

(1) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

実施例 11 記載の7-クロロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド1gをナトリウム0.4gとエタノール、2-ジオール10mlとの処理溶液に加え、混合物を100℃で23時間加熱する。混合物を冷却し、氷酢酸で酸性にし、生成する固体を採取してジメチルアミノエタノールの5%水溶液20mlにとかし、溶液を氷酢酸で酸性にし、生成する固体を採取乾燥すると、収率56%で融点301

39

フチリジン-3-カルボキシアミド〔融点290~300℃(分解)、収率87%〕

(5) 2-メトキシエタノールから1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド〔融点288.5~289.5℃、収率62%〕

実施例 15 1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

実施例 3(b)の1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-N(1H-ナフチリジン-カルボン酸0.9gをジメチルホルムアミド70ml中で加温し、トリエチルアミン0.7mlを加え、溶液を0℃に冷却し、クロロギ酸エチル0.4mlを加え、混合物を30分間そのままにしておいてから、5-アミノ-1H-テトラゾール3.6gを加え、混合物を室温で18時間かきまぜてからろ過する。ろ液を蒸発して得た残留物をジ

メチルホルムアミドとイソプロパノールとの混合物から結晶させると、融点300℃以上（分解）の目的製品を収率36%で得る。

実施例 16 1, 4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

(a) 1, 4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸

1, 4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸1gをエタノール30mlと水酸化ナトリウムの40%水溶液10mlに入れ、これに硫酸ジメチル5mlと水酸化ナトリウムの40%水溶液を交互に合計して硫酸ジメチル25mlを加え終るまで加える。混合物を1.5時間還流加熱してから20mlの容積になるまで濃縮する。濃縮液に濃塩酸を加え、生成する固体を採取、水洗、乾燥すると、融点244~245℃（分解）の目

42

実施例 3(c)記載の1-(2-ジベンジルアミノエチル)-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド1.2gを活性炭に担持した10%パラジウム触媒0.2gの存在下室温常圧の水素と48時間振盪する。触媒をろ別したろ液を蒸発して得られる残留物を2日の水酸化ナトリウムにとかし、溶液を5日塩酸で酸性にして、分離する固体を採取乾燥すると、融点315℃（分解）の目的製品を得る。

実施例 18 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドのナトリウム塩-水塩

水50ml中の実施例1記載の1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド1gに2日水酸化ナトリウム溶液を溶液のpHが9になるまで滴ずつ加え、溶液をその容積が1/4になるまで濃縮し、

44

特開 昭50-35191(12)  
的生成物を得る。

(b) 1, 4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド

1, 4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸0.5gとH, H'-カルボニルジイミダゾール0.31gとをジメチルホルムアミド50ml中で60℃に1時間加熱し、次に5-アミノ-1H-テトラゾール0.16gを加え、溶液を2時間60℃でかきまぜる。冷却してから生成固体を採取し、ジメチルホルムアミドから結晶させると、融点245~246℃（分解）の目的製品を得る。

実施例 17 1-(2-アミノエチル)-1, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドの塩酸塩-水塩

ジメチルアミノエタノール水溶液100ml中の

43

アセトン30mlを加え、晶出する固体を採取乾燥すると、融点250℃（分解）の目的製品を得る。

#### 参考例 I 医薬組成物

##### 吸入用エロゾル

実施例1記載の製品であるAH10429 1.0mgずつを1回に計量投与する200回分を入れるエロゾル缶100缶を製造するには下記の如くする。

AH10429 のナトリウム塩-水塩であり、実施例18記載の如く製造したAH10429Vをほとんどすべての粒子の直径が5μm以下になるように微粉砕する。トリクロロフルオロメタン（使用品の商品名アルクトン11）の570gに10℃で乳化剤のエムルシファイヤーYN100（カドブリ-、ブラザーズから市販されているある品位の合成シチンのアンモニウム塩）0.60gをとかし、この溶液に高シヤー、ミクサー（shear mixer）で微粉砕したAH10429V 28.6gを分散させ、分散液57gずつを適当なアルミニウム缶に計量し、最終製品85mgの投与量を計量できる適当な圧力充填用エロゾルバルブに巻き締めすることによつ

45

て缶をシールし、バルブを通して各缶にジクロロジフルオロメタン（使用品はアルクトン/2）147gを注入する。各缶に適当な口腔用適合器／作動器を取付ける。

#### 錠 剤

AH 10429 として200gを含有する錠剤10000錠を製造するには次の如くにする。

60メツシ通過AH 10429V 220gを薬局方乳糖200gとトウモロコシデンプン100gと混合し、全体が粘着性のかたまりになるだけの水で混合物を一様に湿らせ、16メツシのふるいを通し、粒を流動床で50℃で乾燥する。乾燥粒にトウモロコシデンプン100gとステアリン酸マグネシウム10gを加え、各錠の重量が440mgの錠剤を得るように適当な錠剤製造機で圧縮する。

#### 経口投与用カプセル剤

AH 10429を含有する硬質ゼラチンカプセル10000錠を製造するには下記の如くする。

60メツシパスAH 10429V粉末を所要投与量

46

に必要に応じて本発明の他の化合物を使用することができる。

本発明の実施態様は次の如く要約される。

(1) 特許請求の範囲の式(I)または(I')に記載の化合物。

(2)  $R_1$ が水素、ハロゲン、アルキル、アルコオキシ、アルケニルオキシ、アルコオキシアルコオキシ、ヒドロオキシアルコオキシ、ジアルキルアミノアルコオキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルアルキルアミノ、アルコオキシアルキルアミノ、ヒドロオキシアルキルアミノ、アミアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ビペリジノ、モルホリノまたはN-メチルピペラジニルである前項(1)記載の化合物。

(3)  $R_2$ が水素、アルキル、アルケニル、アルコオキシアルキル、アシルオキシアルキル、ヒドロオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルアルアルキルアミノ、ジアルアルキルアミノアルキルである前記(1)または(2)記載の化合物。

48

とするだけの量のSta-Rx デンプン1500

（ロンドンのA. E. Staley Co. Ltd から市販され、別れているある品位の自粘性デンプン）および粉末の全重量の1%に相当するステアリン酸マグネシウムを混合する。投与量はAH 10429 として250mgまでとすることができる。混合粉末を適当なカプセル剤製造機を使用して第1号硬質ゼラチンに充填する。

#### 吸入量カプセル

肺臓に吸入する吸入器に使用するためのAH

10429として20mgを含有するカプセル10000錠を製造するには下記の如くにする。

粒子のほとんど全部が直径5 $\mu$ mより小さくなるような粉末にAH 10429Vを微砕する。微砕物のAH 10429Vの220gをあらかじめ200メツシを通り、300メツシストッキングにふるった薬局方乳糖200gを加え、混合粉末を各カプセルに粉末42mgを含有するように適当なカプセル剤製造機で第3号硬質ゼラチンカプセルに充填する。

前記のAH 10429またはAH 10429Vの代り

47

(4) 1-エチル-, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(5) 1-, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(6) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(7) 1-(2-ベンジルメチルアミノ)エチル-, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-, 8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(8) 1-(2-ジベンジルアミノ)エチル-, 4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N-

49

(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(9) ノ、4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-ノ-(2-フエネチル)-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(10) ノ、4-ジヒドロ-ノ-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(11) ノ-(2-ホルミルオキシエチル)-ノ、4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(12) ノ-アシル-ノ、4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

50

ボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(13) ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(14) 7-エトキシ-ノ、4-ジヒドロ-ノ-(2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(15) 7-クロロ-ノ、4-ジヒドロ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(16) 7-クロロ-ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(17) ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロオキシエチル)アミノ-4-オキソ-N

(18) ノ、4-ジヒドロ-ノ-(2-ヒドロオキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物

(19) 7-エトキシ-ノ、4-ジヒドロ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(20) イミダゾールと結合したノ、4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(21) 7-エトキシ-ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(22) ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-7-ヒドロオキシ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カル

51

(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(23) 7-ベンジルアミノ-ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(24) ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-7-(4-メチル-ノ-ビペラジニル)-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(25) ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエチルアミノ)-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(26) ノ-エチル-ノ、4-ジヒドロ-7-モルホリノ-4-オキソ-N(ノヘテトラゾール-5-イル)-ノ、8-ナフチリジン-3-カルボ

52

キシアミドである前記(1)記載の化合物。

(31) 7-(2-ジメチルアミノエチルアミノ-1-エチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル))-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(32) 7-ジメチルアミノ-1-エチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(33) 7-ブチルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(34) 7-(2-アミノエチルアミノ)-1,4-ジヒドロ-1-エチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(35) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-フェニル-7-ビペリジノ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボ

54

キシアミドである前記(1)記載の化合物。

(36) 1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(37) 1,4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(38) 1-(2-アミノエチル)-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドの塩酸塩-水塩である前記(1)記載の化合物。

(39) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-

56

特開 昭50-35191(15)  
キシアミドである前記(1)記載の化合物。

(32) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(33) 7-アリルオキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(34) 1,4-ジヒドロ-7-(2-ジメチルアミノエチル)-1-エチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミド塩酸塩である前記(1)記載の化合物。

(35) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-イソプロポキシ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(36) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-

55

イル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシアミドのナトリウム塩-水塩。

(41) 特許請求の範囲記載の式(I)または(II)の化合物の製法。

(42) 塩化物を式(II)の塩の活性化誘導体として使用する前記(41)の方法。

(43) 混合無水物が式(II)の塩の活性化誘導体として使用する前記(41)の方法。

(44) 加水分解される化合物がアシルオキシアルキルをホルミルオキシアルキル基とする化合物である特許請求の範囲(b)項記載の方法。

(45) 実質的に実施例1ないし実施例18に関して本明細書に説明した前記(41)記載の方法。

(46) 前記(41)ないし(45)記載の方法のどれかで製造された前記(1)の式(I)および(II)の化合物およびその医薬に使用できる塩。

(47) 錠剤、カプセル剤、シロップ、乳剤その他の処方の形態にした経口投与用に適した前記(46)記載の組成物。

(48) 各投与量が活性成分2~1500mgを含有

57

する経口用 / 回投与分の形にした前記 (47) 記載の組成物。

(49) 粉末、嗅剤、エロゾルスプレーその他の組成物の形にした吸入投与に適した形にした前記

(46) 記載の組成物。

(50) 活性成分を 0.1 ~ 2.0 時を含有する一定投与量を小出しするのに適した小出し装置に関連する前記 (49) 記載の組成物。

(51) 実質的に実施例 / 9 に関して記載したような前記 (46) 記載の組成物。

(52) 抗原がリアジン性抗体と結合することを主因とする病気の患者またはかかりやすい体質の人に前記 (1) 記載の化合物を、場合によつてはこの病状を軽減するのに効果がある医薬に使用できる塩の形で投与することよりなる治療法。

代理人 弁理士 秋 沢 政 光  
他 / 名

58

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者 考案者

3 字削除

住所 (国 所) イギリス国ロンドン市、イー2、ベスナルグリーン、  
氏 名 スリー・コルグレン (番地なし)  
イアン・コリンズ  
住 所 (国 所) 同 上  
氏 名 デイビッド・マーチン・ウォータース  
住所 (国 所) 同 上  
氏 名 デイビッド・エドモンド・ベイズ  
住所 (国 所)  
氏 名

(2) 特許出願人・実用新案登録出願人

住所 (国 所)  
氏 名 (名 称)  
代 表 者  
国 籍  
住所 (国 所)  
氏 名 (名 称)  
代 表 者  
国 籍

(3) 代 理 人

住所 東京都中央区日本橋兜町2丁目2番地  
英理士 大澤 乙 電話 (666) 6-23  
氏 名 (5724) 佐 竹 章  
住所 同 上  
~~氏 名 (7031) 井 口 定 雄~~  
住所 同 上  
氏 名 ( )

4 字訂正

前所